

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Hana Draberová

Prader-Williho syndrom a Angelmanův syndrom

Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Roman Šolc

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 18.8. 2016

.....

Hana Draberová

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala především svému školiteli Mgr. Romanovi Šolcovi za jeho trpělivost, pochopení a pomoc při sepisování této práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mi byla při dokončování práce velkou oporou.

Abstrakt

Prader-Williho syndrom (PWS) a Angelmanův syndrom (AS) jsou neurobehaviorální syndromy, které jsou způsobeny ztrátou exprese paternálně nebo maternálně imprintovaných genů z chromozomové oblasti 15q11-q13. To vede k odlišným fenotypovým projevům syndromů. AS je způsoben nedostatečnou expresí genu *UBE3A*. Projevy PWS způsobuje více genů. Jde především o geny *NDN*, *MAGEL2*, *SNURF-SNRPN* a *SNORD116*. Oba syndromy mají své charakteristické morfologické, fyziologické a behaviorální projevy. Hlavní znaky PWS jsou neonatální hypotonie, později hyperfágie vedoucí k obezitě, malý vzrůst a krátké končetiny. AS se vyznačuje především poruchami hybnosti a epileptickými záchvaty. Oba syndromy jsou charakteristické mentální retardací různého stupně. V bakalářské práci jsou shrnuty současné poznatky o vztazích mezi mutacemi genů a fenotypovými projevy u PWS a AS, jejich genetické podstatě, diagnostice i současných přístupech v léčbě těchto závažných onemocnění.

Klíčová slova: Prader-Williho syndrom, Angelmanův syndrom, chromosom 15, genomový imprinting, delece, uniparentální disomie, genová exprese, fenotyp

Abstract

The Prader-Willi syndrome (PWS) and Angelman syndrome (AS) are neurobehavioural syndromes caused by loss of paternally or maternally expressed imprinted genes chromosomal region 15q11-q13. Differential gene expression leads to differential phenotype. AS is caused by a lack of expression of gene *UBE3A*. The PWS is caused by changes in multiple genes, mainly in *NDN*, *MAGEL2*, *SNURF-SNRPN* and *SNORD116*. Both syndromes have unique morphological, physiological and behavioral manifestations. The most consistent features of PWS are neonatal hypotonia, hyperphagia, obesity and short stature. Typical features of AS are ataxia and epileptic seizure. Mental retardations are characteristic for both syndromes. Current knowledge of relationship between gene mutations and phenotypes in PWS and AS, their genetic background, diagnosis and treatment of these serious diseases are summarized in this Bachelor thesis.

Key words: Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, chromosome 15, genomic imprinting, deletion, uniparental disomy, gene expression, phenotype

Seznam použitých zkratk

aCGH	micro-array based comparative genomic hybridisation	mikročipová komparativní genomová hybridizace
AS	Angelman syndrome	Angelmanův syndrom
BWS	Beckwith-Wiedemann syndrome	Beckwith-Wiedemannův syndrom
CGH	comparative genomic hybridization	komparativní genomová hybridizace
CMA	chromosomal microarray analysis	analýza chromozomů na mikročipu
DMRs	differentially methylated regions	odlišně metylované oblasti
FISH	fluorescent <i>in situ</i> hybridisation	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
IC	imprinting center	imprintingové centrum
LCR	low copy repeats	opakující se homologní sekvence
lncRNA	long non-coding RNA	dlouhá nekódující RNA
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification	multiplexní amplifikace liganě závislých sond
MS-PCR	methylation specific polymerase chain reaction	metylačně specifická polymerázová řetězová reakce
mUPD	maternal uniparental disomy	maternální uniparentální disomie
NAHR	non-allelic homologous recombination	nealelická homologní rekombinace
OCA2	oculocutaneous albinism type 2	akulokutání albinismus 2. typu
pUPD	paternal uniparental disomy	paternální uniparentální disomie
PWS	Prader-Willi syndrome	Prader-Williho syndrom
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	kvantitativní polymerázová řetězová reakce
snoRNA	small nucleolar RNA	malá jadéřková RNA
SNP	single nucleotide polymorphism	jednonukleotidové polymorfismy
SNP-array	micro-array of single nucleotide polymorphism	mikročipová analýza jednonukleotidového polymorfismu
SRS	Silver-Russel syndrome	Silver-Russelův syndrom

Seznam použitých lékařských pojmů

brachycefálie	tvár lebky se zkráceným předozadním rozměrem
dermatilománie	nutkání ke škrábání kůže
hyperfágie	příjem nadměrného množství potravy
hypersomnie	zvýšená spavost
hypogonadismus	nedostatečná pohlavní funkce
kataplexie	záchvatovitý přechodný výpadek svalového tonu (napětí)
mikrocefálie	předčasné ukončení růstu mozku nebo celé hlavy
strabismus	šilhání

Obsah:

1. Úvod.....	1
2. Molekulární mechanismy.....	2
2.1. Mikrodelece	2
2.2. Genomový imprinting.....	3
2.3. Uniparentální disomie (UPD).....	4
3. Prader-Williho syndrom.....	5
3.1. Klinické aspekty	5
3.2. Léčba	7
4. Angelmanův syndrom.....	8
4.1. Klinické aspekty	8
4.2. Léčba	9
5. Genetická podstata	10
5.1. Oblast 15q11-q13	10
5.2. Genetická podstata PWS	12
5.2.1. <i>MKRN3, MAGEL2 a NDN</i>	13
5.2.2. <i>SNURF-SNRPN</i>	13
5.2.3. <i>SNORD116, SNORD115</i>	13
5.2.4. <i>CYFIP1, NIPA2, NIPA1</i>	14
5.2.5. <i>GABRB3, GABRA5, GABRG3</i>	14
5.2.6. Další geny potenciálně asociované s PWS.....	14
5.3. Genetická podstata AS.....	15
6. Diagnostika	17
6.1. Diagnostika Prader-Williho syndromu	17
6.2. Diagnostika Angelmanova syndromu	19
7. Závěr	20
8. Seznam použité literatury	21

1. Úvod

Prader-Williho syndrom (PWS) a Angelmanův syndrom (AS) jsou geneticky podmíněná onemocnění s odlišným fenotypem. V obou případech dochází ke ztrátě nebo jinému poškození genů oblasti 15q11-q13 na dlouhém raménku chromozomu 15. AS je způsoben poškozením této oblasti na chromozomu maternálního původu (dále v textu jen „maternální chromozom“). Nedostatečná exprese genů stejné oblasti na chromozomu paternálního původu (dále v textu jen „paternální chromozom“) vede k PWS. Odlišný fenotyp syndromů je způsoben genomovým imprintingem, který zapříčiňuje rozdílnou expresi genů v závislosti na parentálním původu alely daného genu. Gen je tedy exprimován pouze z jednoho chromozomu (maternálního nebo paternálního), zatímco na druhém chromozomu je umlčen.

Úsek 15q11-q13 o velikosti 6 Mb je vysoce polymorfní a jsou zde lokalizovány geny pro kódující i nekódující RNA. Nebyl nalezen žádný samostatný gen, jehož mutace by způsobila všechny znaky PWS. V současné době se předpokládá, že hlavní roli při projevech PWS hraje nedostatečná exprese genů *NDN*, *MAGEL2*, *SNURF-SNRPN* a *SNORD116*. Většina příznaků AS je způsobena poruchou genu *UBE3A* (*E6-AP*) pro ubikvitin-protein ligázu E3A. K umlčení tohoto genu na maternálním chromozomu dochází pouze v mozku, v ostatních tkáních je *UBE3A* exprimován z obou chromozomů, maternálního i paternálního. Nejběžnější příčinou ztráty genů jsou intersticiální delecce. Obvykle jde o kryptické delecce, proto se PWS a AS řadí k mikrolečným syndromům. Další příčinou, častou především u PWS, je uniparentální disomie (UPD). Méně obvyklé jsou defekty imprintingu (ID), nebalancované translokace či bodové mutace.

Oba syndromy mají své charakteristické morfologické, fyziologické a behaviorální projevy. Hlavní znaky PWS jsou neonatální hypotonie, později hyperfágie vedoucí k obezitě, malý vzrůst a krátké končetiny. AS se vyznačuje poruchami hybnosti, epileptickými záchvaty a neustálým úsměvem. Oba syndromy jsou provázeny mentální retardací různého stupně.

Cílem této práce je charakterizovat fenotypové projevy daných syndromů a geny lokalizované v regionu 15;11-q13. Na základě recentních poznatků uvést do souvislosti patologie jednotlivých genů a konkrétní fenotypové projevy. Dále zhodnotit vztah mezi typem patologie genu, resp. typem chromozomální aberace, a podobou fenotypového projevu, a možnosti využití rozdílných genových patologií v diagnostice PWS a AS.

2. Molekulární mechanismy

2.1. Mikrodelece

Delece jsou chromozomové aberace, při kterých dochází ke ztrátě části chromozomu. Dle lokalizace je lze rozdělit na terminální a intersticiální delece. Může být deletován jeden nukleotidový pár až několik milionů párů bazí, což často vede ke ztrátě nebo změně funkce proteinů a následnému vzniku závažných onemocnění. Při mikrodeleci neboli kryptické deleci dochází ke ztrátě úseků menších než 5 Mb. Vzhledem k jejich malé velikosti jsou většinou klasické cytogenetické metody nedostačující. K jejich detekci jsou využívány molekulárně-cytogenetické metody nebo vyšetření pomocí metod molekulární genetiky. Nejčastěji používanou metodou je FISH, ale neustále jsou zaváděny nové přesnější metody jako například array CGH (Shaffer et al. 2007). Využívány jsou také metody SNP array, MLPA nebo qPCR (Halder et al. 2016; Jalali et al. 2008; Weksberg et al. 2005).

Většina mikrodelecí vzniká *de novo* nerovnoměrným crossing-overem při meióze. Následkem je delece úseku na jednom chromozomu a duplikace na jeho homologním chromozomu. Stejně tak může dojít k nerovnoměrnému crossing-overu mezi sesterskými chromatidami. Delece také vznikají v důsledku špatného rozchodu chromozomů při mitóze nebo ztrátou úseku při translokaci (Shaffer and Lupski 2000). Velmi náchylné k mikrodelecím i jiným chromozomovým přestavbám jsou oblasti LCRs (low copy repeats). Jsou to oblasti o velikost 10-300 kb s velice podobnými sekvencemi (95-97 % homologie). V oblastech LCR dochází často k NAHR (non-allelic homologous recombination), tedy k rekombinaci míst s podobnými sekvencemi, které však nekódují geny (Colnaghi et al. 2011).

Nejčastějším mikrodelečním syndromem člověka je DiGeorgův syndrom neboli syndrom delece 22q11.2. Prevalence narozených dětí s tímto syndromem je přibližně 1:6000 (Botto et al. 2003). Kromě PWS a AS patří k mikrodelečním syndromům také například Williamsův-Beurenův syndrom. Častým společným znakem mikrodelečních syndromů jsou mentální retardace a poruchy růstu (Shaffer and Lupski 2000).

2.2. Genomový imprinting

Genomový imprinting je epigenetická modifikace podmíněná pohlavím. Vzniká v parentální generaci během vývoje zárodečných buněk a následně je předávána na potomstvo. V buňkách potomstva jsou přítomny dvě sady chromozomů a obvykle jsou exprimovány obě alely genu. Imprintovaný gen však exprimován není, je tzv. tichý. Pokud je tedy na jednom chromozomu gen imprintován, probíhá exprese pouze z paternálního chromozomu (maternální imprinting) nebo pouze z maternálního chromozomu (paternální imprinting). První imprintovaný gen byl popsán u myši v roce 1991. Byl to maternálně imprintovaný gen pro Igf2r (receptor pro inzulinu podobný růstový faktor 2), ale o existenci imprintingu se vědělo již dříve (Barlow et al. 1991; McGrath and Solter 1984). H19 byl prvním popsáním imprintovaným genem u člověka. Jde o gen pro lncRNA, má tedy pouze regulační funkci a nekóduje žádné proteiny (Zhang and Tycko 1992). V současnosti již bylo popsáno přes 120 imprintovaných genů u myši. U člověka je popsáno přes 80 imprintovaných genů, ale existuje mnoho potencionálně imprintovaných genů, které ještě nebyly potvrzeny ([URL1](#)).

O expresi genů rozhoduje metylace, která spočívá v navázání metylové skupiny (CH_3) z S-adenosyl-metioninu (SAM) na cytozin v dinukleotidech CpG (cytozin-fosfát-guanin) (Wu and Santi 1987). Tento proces zajišťují DNA metyltransferázy (Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b). Na metylované oblasti nemohou nasednout transkripční faktory nebo se na ně vážou metyl-CpG-vazebné proteiny, které pak mohou remodelovat chromatin na inaktivní formu. Struktura chromatinu může být také ovlivněna histon deacetylázami, se kterými metyltransferázy spolupracují (Burgers et al. 2002). Methylace DNA se liší v závislosti na pohlaví, ale rozdíly jsou i mezi jednotlivci nebo mezi tkáněmi v rámci jednoho organismu. Tyto úseky DNA se označují jako odlišně metylované oblasti (DMRs) (Lewis and Reik 2006).

Methylace je přenášena na potomstvo. Po oplození se ze vzniklé zygoty vyvíjí somatické buňky a buňky zárodečné linie. U somatických buněk je methylace zachována a během replikace se nemění. Methylaci během replikace zajišťuje Dnmt1 (Bestor 1992). Při vývoji zárodečné linie dochází k demethylaci a při gametogenezi je methylace obnovena v závislosti na pohlaví jedince. Methylace *de novo* se účastní Dnmt3a a Dnmt3b (Okano et al. 1999). CpG dinukleotidy se nacházejí v oblasti promotoru a dochází zde často k epigenetickým modifikacím v důsledku enviromentálních vlivů. Mohou tedy být metylovány nebo demetylovány i v průběhu života, a tím změnit expresi genu. Methylace *de novo* CpG oblastí

promotorů autozomálních genů roste s věkem. Důsledkem může být hypermetylace promotorů tumorsupresorových genů vedoucí ke vzniku nádorů (Issa et al. 1996).

Imprintované geny mají tendenci tvořit shluky (klastry). Většina z těchto klastrů je řízena imprintingovým centrem (IC), které je přístupné epigenetickým modifikacím a obvykle jedno z rodičovských IC je metylováno. IC dokáže řídit geny i několik Mb vzdálené (Lewis and Reik 2006). Imprintované geny jsou zodpovědné za celkový vývoj a životaschopnost jedince. Jakákoliv delece nebo poškození IC vede k defektům imprintingu mnoha okolních genů, což je často letální nebo se může projevit v podobě syndromu. Příklady syndromů spojené s poruchou imprintingu jsou AS, PWS, Beckwith-Wiedemannův syndrom (BWS), nebo Silver-Russellův syndrom (SRS) (Jacob et al. 2013).

2.3. Uniparentální disomie (UPD)

Uniparentální disomie (UPD) je jev, při kterém získává nově vzniklý jedinec oba homologní chromozomy od jednoho rodiče. Buď se jedná o paternální uniparentální disomii (pUPD) nebo o maternální uniparentální disomii (mUPD). Poprvé byla UPD u člověka popsána v roce 1988 u ženy s cystickou fibrózou, u které byla potvrzena mUPD chromozomu 7 (Spence et al. 1988). UPD často vzniká v důsledku korekce trizomie nebo monozomie. Také splynutí nulisomické buňky s disomickou buňkou, která vzniká nondisjunkcí chromozomů při mitóze nebo meióze, vede k UPD. Přičemž pravděpodobnost nondisjunkce sesterských chromatid roste s věkem matky (Matsubara et al. 2015). I když počet i struktura chromozomů odpovídá běžnému karyotypu, pro normální vývoj organismu je potřeba exprese genů obou rodičovských chromozomů. UPD chromozomů nesoucích imprintované geny vede k závažným poruchám. UPD byla kromě PWS a AS také potvrzena u části pacientů s BWS (pUPD11) a SRS (mUPD7) (Jacob et al. 2013).

3. Prader-Williho syndrom

Prader-Williho syndrom (PWS) poprvé popsali švýcarští lékaři Prader, Lambhart a Willi roku 1956. Proto je někdy také označován jako Prader-Lambhart-Williho syndrom. Teprve v roce 1981 byl poprvé dán do spojitosti s delecí proximální části 15q11-q13 dlouhého raménka chromozomu 15 (Ledbetter et al. 1981). Později byl PWS jako první ze syndromů asociován s genomovým imprintingem a UPD (Nicholls et al. 1989). Jde o nejčastější syndrom způsobující obezitu. Údaje o frekvenci narozených dětí s PWS se liší. Pohybují se od 1:5 000 do 1:30 000, ale často jde o nepřesné výsledky, které vznikly na základě omezeného počtu vzorků. Belgická studie z roku 2004 uvádí frekvenci 1:26 676 (Vogels et al. 2004). Tato frekvence se příliš neliší od hodnot 1:29 000 a 1:25 000, které byly v letech 2001 a 2003 naměřeny v Anglii a Austrálii (Smith et al. 2003; Whittington et al. 2001).

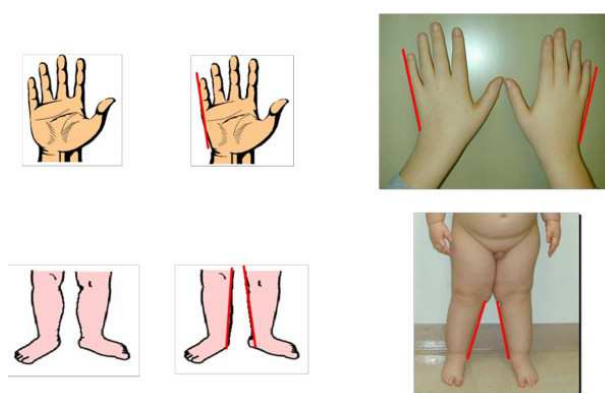
3.1. Klinické aspekty

PWS je neurobehaviorální dysmorfický syndrom. Fenotypy jednotlivých pacientů se liší, což často souvisí s genetickou podstatou onemocnění. Pro PWS je typická obézní postava menšího vzrůstu, krátké končetiny charakteristického vzhledu (obr.1), úzký obličej, mandlovité oči, malý nos otočený vzhůru a ústa s úzkým horním rtem (Cassidy et al. 2012). Symptomy se odvíjí od věku pacienta. Již v prenatálním stádiu může matka zaznamenat slabší pohyby plodu a na ultrazvuku je pozorovatelná jeho neobvyklá poloha (Geysenbergh et al. 2011). Prvním poporodním příznakem je neonatální hypotonie, slabý pláč a nedostatečně vyvinutý sací reflex. Tato fáze trvá zhruba do věku 2 let, kdy váha dítěte začne narůstat. Přibližně ve věku 4,5 let se zvyšuje chuť k jídlu a od 8 roku života se dostavuje hyperfágie, kdy hlad není utišen ani po přijetí velkého množství potravy (Miller et al. 2011). Pokud není příjem jídla omezován, dochází k obezitě, se kterou souvisí další komplikace. Těmi jsou především diabetes melitus 2. typu, kardiovaskulární onemocnění a syndrom spánkové apnoe. Nemoci spojené s obezitou jsou nejčastější příčinou úmrtí dospělých pacientů s PWS (Schrander-Stumpel et al. 2004).

Hlavním důvodem hyperfágie je nedostatečná funkce hypothalamu, kde se mimo jiné nachází centrum sytosti. Hypothalamus produkuje hormony a podílí se tak na celkové homeostáze těla. Jejich nedostatek způsobuje kromě hyperfágie a nízkého vzrůstu další potíže. Těmi jsou především nestabilní teplota, hypersomie, nedostatečná funkce štítné žlázy a hypogonadismus (Swaab 1997). Pacienti mají zvýšený práh bolesti, s čímž souvisí sebepoškozovací sklony. Již od dětství trpí dermatilománií, tedy potřebou škrábat, mačkat

nebo jinak poškozovat svou vlastní kůži (obr.2). Mezi další obvyklé příznaky patří skolióza, strabismus, hypopigmentace nebo artikulační vady (Cassidy et al. 2012).

Kromě morfologických a fyziologických projevů se v dětství začínají objevovat problémy s chováním, které se s přibývajícím věkem a váhou zhoršují (Steinhausen et al. 2004). Jde především o tvrdohlavost, záchvaty vzteku, hyperaktivitu a manipulativní chování. V pozdějším věku mají sklon k psychickým onemocněním, jako jsou obsesivně kompulzivní porucha, bipolární porucha, autismus nebo schizofrenie (Lo et al. 2015). Dítě mentálně zaostává za svými vrstevníky a má snížené kognitivní funkce. IQ dospělého člověka s PWS se většinou pohybuje mezi 50-70, což odpovídá lehké mentální retardaci (Whittington et al. 2004).



Obr. 1 Typický vzhled rukou a nohou u dítěte s Prader-Williho syndromem. Převzato z (Cataletto et al. 2011)

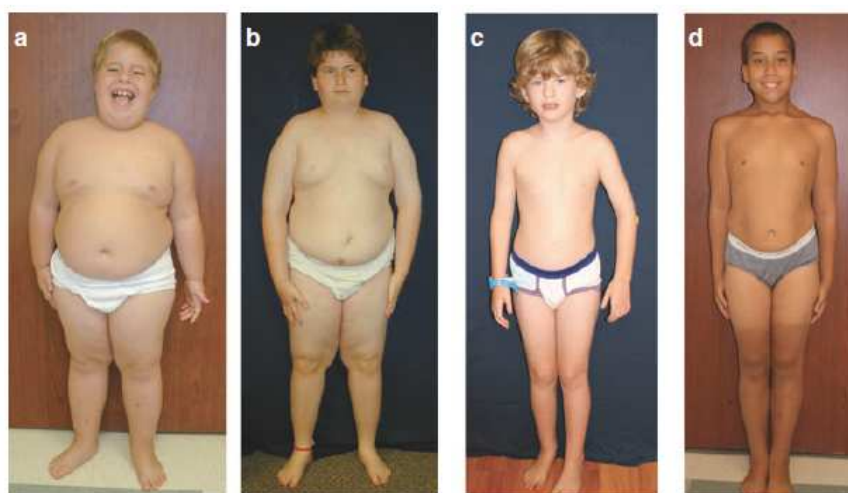


Obr. 2 (a) Dívka s PWS; 2,5 roku (b) Muž s PWS; 21 let. Oba pacienti trpí nadváhou a lze u nich pozorovat důsledky dermatilománie. Převzato z (Cassidy and Driscoll 2009).

3.2. Léčba

PWS je neléčitelná porucha, lze však pomocí kombinace farmakologie a psychoterapie tlumit příznaky a prodloužit život pacienta. Slabý sací reflex po narození je řešen umělou enterální výživou. V době, kdy dítě začíná mít větší chuť k jídlu, je nutné kontrolovat příjem kalorií a zajistit dostatečný pohyb. Dále je doporučeno nasadit hormonální léčbu pomocí růstového hormonu, jehož deficit způsobuje malý vzrůst pacientů a úbytek svalové hmoty. U dětí i dospělých vede tato terapie k nárůstu svaloviny a poklesu množství tukové tkáně (Butler et al. 2013; Lindgren et al. 1998). V současné době se léčba pomocí růstového hormonu používá i pro normalizaci obličejových rysů, omezení problémového chování nebo ke zlepšení motorických a kognitivních funkcí (Bohm et al. 2015; de Souza et al. 2013).

Stále jsou vytvářeny nové studie k potlačení dalších fenotypových projevů PWS. Většinou jde o léčbu metodou substituce chybějících hormonů jako například oxytocinu nebo testosteronu (Kido et al. 2013; Tauber et al. 2011). Dále jsou užívána různá farmaka. Kombinace naltrexonu (antagonista opiátových receptorů, užívaný při léčbě závislosti na alkoholu) a bupropionu (antidepresivum) vede ke snížení potřeby jídla, poklesu váhy a zřejmě má i vliv na zmírnění impulsivního chování (Puri et al. 2016). Ke snížení apetitu byl také úspěšně vyzkoušen exenatid, který se používá při léčbě diabetes melitus 2. typu (Salehi et al. 2016). Topiramát je antiepileptický stabilizátor nálady, jehož vedlejším účinkem je ztráta chuti k jídlu. U PWS se používá k léčbě sebepoškozování a agresivity. Risperidon byl úspěšný v léčbě psychóz u pacientů s mUPD a N-acetyl-cystein ke snížení projevů dermatilománie (Shrnuto v (Bonnot et al. 2016).



Obr.3 Děti u nichž byl diagnostikován PWS. (a), (b) Děti bez hormonální léčby. (c), (d) Děti, které podstoupily hormonální léčbu růstovým hormonem společně s omezením stravy. Převzato z (Cassidy et al. 2012).

4. Angelmanův syndrom

V roce 1965 anglický pediatr Harry Angelman poprvé popsal tři děti s neobvyklými pohyby připomínajícími pohyby loutky a neustálým úsměvem, které se narodily zdravým rodičům. Nazval je “Puppet Children”, od čehož také vznikl původní název onemocnění „happy puppet syndrome“ (syndrom šťastné loutky) (Angelman 1965). V roce 1987 byl název změněn na Angelmanův syndrom a byl asociován s delecí na chromozomu 15, která se však liší od delece způsobující PWS (Magenis et al. 1987). Naměřené frekvence výskytu AS se pohybují přibližně mezi 1:10 000 – 1:40 000, přičemž australská studie z roku 2006 udává hodnotu 1:40 000 (Thomson et al. 2006).

4.1. Klinické aspekty

AS je neurobehaviorální onemocnění. Fenotypy jednotlivých pacientů se mohou lišit v závislosti na genetické podstatě (obr.4). K charakteristickým obličejovým rysům patří zapadlé oči, špičatá brada, velká ústa se zuby daleko od sebe a brachycefalie (Fiumara et al. 2010). Častá je světlá pleť a blondřaté vlasy (Saitoh et al. 2000). Novorozenci s AS mívají normální fenotyp. Někteří jsou hypotoničtí a mají nedostatečný sací reflex. Dále je možné pozorovat jemný třes rukou a úsměv. Většinou jsou však tyto příznaky podceňovány (Fiumara et al. 2010). První jasnější příznaky se objevují mezi šestým a dvanáctým měsícem, ale přesná diagnostika může trvat i několik let. Mezi prvotní projevy patří zpomalený vývoj, problémy s motorikou, nerozvíjející se řeč a častý smích (Williams et al. 2010).

U některých dětí je zpomalen růst hlavy, což vede k mikrocefalii. Může být patrná mírná kortikální atrofie, dysmyelinizace nebo hypomyelinizace mozku (Harting et al. 2009). Během prvních třech let života se u 85 % případů začnou objevovat epileptické záchvaty (Fiumara et al. 2010). Mezi příznaky AS lze zařadit také kataplexii. Jde o náhlou ztrátu svalového tonu, především v důsledku emočního vypětí. Vyvolává ji například smích, ale může k ní dojít i ve spánku (Granild Bie Mertz et al. 2016). Se spánkem mají lidé s AS problémy. Těžko se jim usíná, během noci se probouzejí a jejich potřeba spánku je celkově nižší. Etiologie poruch spánku je zatím neznámá. Předpokládá se, že jde o thalamokortikální dysfunkci (Pelc et al. 2008). Poruchy cirkadiálních rytmů jsou pravděpodobně způsobené abnormální hladinou melatoninu (Takaesu et al. 2012).

K hlavním příznakům AS patří mentální retardace. IQ je většinou nižší než 40, což odpovídá těžké až hluboké mentální retardaci. Pacienti jsou hyperaktivní a mají potíže s udržením delší pozornosti. Typická je fascinace vodou a zohýbanými materiály (papír, plast) (Thomson et al. 2006). Dále se u AS může vyskytnout strabismus, skolióza, abnormální EEG,

zvýšená citlivost k teplu, nadměrné žvýkání, stravovací problémy a obezita. Puberta probíhá normálně a obě pohlaví jsou plodná (Williams et al. 2010). Byla potvrzena dědičnost AS z matky na plod (Lossie and Driscoll 1999).



Obr. 4 Pacienti s Angelmanovým syndromem s odlišnými příčinami vzniku. (A, B, D, E) paternální uniparentální disomie (C) mutace UBE3A (F, G) defekty imprintingu (H) mozaikový typ defektu imprintingu. Převzato z (Dagli et al. 2012).

4.2. Léčba

Angelmanův syndrom je neléčitelný, ale některé z příznaků se dají zmírnit nebo potlačit. Komunikace s pacienty většinou probíhá pomocí ukazování a gestikulace. Naučení plynulé znakové řeči však není možné (Jolleff and Ryan 1993). Důležitou součástí léčby jsou rehabilitace. Pohybem lze předejít skolioze a obezitě (Williams et al. 2010). Dále jsou předepisovány antiepileptické léky. V současné době jsou nejčastěji užívány benzodiazepiny a kyselina valproová (Granild Bie Mertz et al. 2016). Při užívání kyseliny valproové bylo zaznamenáno mnoho vedlejších účinků, jako například zvýšený třes a snížení rovnováhy. Benzodiazepin clobazam je lépe snášen. Další možností ke zmírnění epilepsie je dieta, při které jsou preferovány potraviny s nízkým glykemickým indexem (Shaaya et al. 2016). Umělé podávání melatoninu vede ke zmírnění poruch cirkadiálních rytmtů spánku (Takaesu et al. 2012).

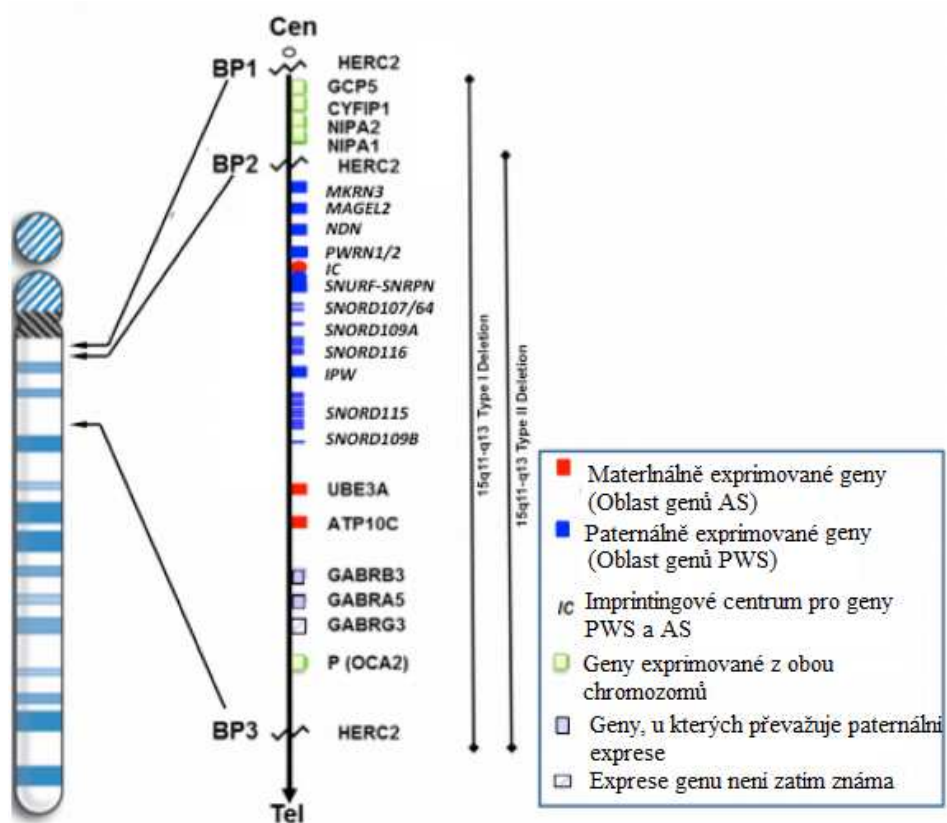
5. Genetická podstata

5.1. Oblast 15q11-q13

V oblasti 15q11-q13 se nalézají imprintované i neimprintované geny a tři body zlomu (BP1, BP2, BP3) (Obr.5). V oblasti zlomů se nacházejí mnohočetné kopie sekvencí (LCR), kde dochází k nehomolognímu párování a následnému vzniku intersticiálních delecí (Colnaghi et al. 2011; Kim et al. 2012). Většinu delecí lze rozdělit na dlouhé delece (delece typu I) a krátké delece (delece typu II). Při dlouhých delecích je ztracen úsek o velikosti 5,72-8,15 Mb mezi BP1-BP3. Kratší delece o velikosti 4,77-6,44 Mb se vyskytují v oblasti BP2-BP3 (Butler et al. 2008). U malého procenta pacientů s PWS a AS byly popsány delece, které jsou kratší než delece typu II nebo delší než delece typu I. Větší delece zahrnují i oblasti 15q14 a 15q15, kde se nalézají další body zlomu (BP5, BP6) (Butler et al. 2010).

Mezi bodu zlomu BP1 a BP2 nalezneme 4 neimprintované geny, jejichž delece se však také může podílet při některých projevech syndromů. Jde o geny *GCP5*, *CYFIP1*, *NIPA1* a *NIPA2* (Butler et al. 2008). Mezi zlomy BP2 a BP3 se nacházejí imprintované geny. Geny exprimované pouze paternálně jsou *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *SNURF-SNRPN* (Gray et al. 1999; Kanber et al. 2009). Geny exprimované maternálně jsou *UBE3A* a *ATP10A*. Monoalelický imprinting je však u *UBE3A* přítomen pouze v buňkách mozku, v ostatních tkáních je tento gen exprimován z obou chromozomů (Runte et al. 2004).

V oblasti BP2-BP3 se nacházejí i další geny. Pro fenotypy AS a PWS jsou klíčové klastry genů pro snoRNA *SNORD116*, *SNORD115* (Bortolin-Cavaille and Cavaille 2012). Gen *PWRN1* je bialelicky exprimován ve varlatech a ledvinách. Monoalelicky je tento gen exprimován společně s genem *NPAP1(C15orf2)* v mozku plodu. *PWRN2* je exprimován bialelicky pouze ve varlatech (Buiting et al. 2007). Neimprintovanými geny oblasti BP2-BP3 jsou *GABRB3*, *GABRA5*, *GABRG3* a gen *OCA2* (Glatt et al. 1997; Saitoh et al. 2000). U genů *GABRB3*, *GABRA5*, *GABRG3* však převažuje paternální exprese (Bittel et al. 2003).



Obr. 5 Geny chromozomové oblasti 15q11-q13. Znázornění zlomů (BP1, BP2, BP3). Rozsah delecí typu I a typu II. (IC – centrum imprintingu; Cen – směrem k centroměře; Tel – směrem k telomerám). Převzato a upraveno z (Angulo et al. 2015).

5.2. Genetická podstata PWS

Jsou známy čtyři molekulární mechanismy vzniku PWS. Jedná se o delece, maternální uniparentální disomie (UPD), defekty imprintingu (ID) a jiné chromozomové přestavby, což jsou především nebalancované translokace. Nejčastější příčinou jsou delece vznikající *de novo* na paternálním chromozomu (65–75 % případů). Méně častou příčinou je mUPD (20–30 % případů). Defekty imprintingu tvoří jen malé procento případů a jsou způsobené mikrolecemi či mutacemi v imprintingovém centru (<1 % případů). Translokace a jiné chromozomové přestavby zahrnující oblast 15q11-q13 jsou nalezeny jen vyjíměčně (<1 % případů) (Cassidy et al. 2012; Cataletto et al. 2011).

Rozdílné mechanismy vzniku PWS mohou být jednou z příčin odlišnosti fenotypů pacientů. U pacientů s delecí se v porovnání s pacienty s mUPD častěji objevují typické obličejové znaky, hypopigmentace, vysoký práh bolesti, dermatilománie a deprese (Cassidy et al. 1997; Sinnema et al. 2011). Rozdílné fenotypy byly také popsány mezi TI a TII delecí. Pacienti s TI delecí mají nižší IQ, větší sklon k depresím, obsesivně kompulsivní poruše a sebepoškozování. Tyto rozdíly mohou být způsobeny tím, že při delecí TI dochází narozdíl od TII ke ztrátě 4 genů (*GCP5*, *CYFIP1*, *NIPA2*, *NIPA1*) (Bittel et al. 2006). Pacienti s mUPD mívají vyšší verbální IQ, lepší paměť, ale vyskytují se u nich častěji duševní onemocnění (Roof et al. 2000; Sinnema et al. 2011). U dospělých pacientů s mUPD byl zaznamenán častější výskyt autistického a impulsivního chování (Ogata et al. 2014).

Rozdílný fenotyp lze také pozorovat u pacientů s větší delecí, kteří mají kromě hlavních fenotypických znaků i projevy pro PWS netypické (např. vrozené srdeční vady). Poprvé byl případ s rozšířenou delecí popsán v roce 1983. Šlo o chlapce s delecí 15q12-q14. Kromě typického PWS fenotypu, u něj byl nalezen například defekt komorového septa a abnormální umístění ledvin (Pauli et al. 1983). Rozsáhlejší delece jsou často způsobeny nebalancovanou translokací (Kim et al. 2012). Takováto delece je zděděna od otce, který však má translokaci balancovanou a v jeho fenotypu se neprojeví. Jde především o nebalancovanou translokaci mezi chromozomy 15 a 22, ale tato translokace není vyloučena ani mezi dalšími chromozomy (Kim et al. 2012). Například byla popsána nebalancovaná translokace mezi chromozomy 13 a 15 (Sheth et al. 2015).

Riziko opětovného výskytu onemocnění u dalších potomků je nízké (<1 %) v případě, že je PWS způsobeno *de novo* vzniklou delecí nebo mUPD vzniklou v důsledku nondisjunkce maternálních chromozomů při mitóze nebo meióze. Stejně nízké riziko je u epimutací IC, tedy mutací vznikajících v důsledku epigenetických modifikací. Existují však případy, kdy

riziko narůstá. Až 50 % riziko vzniká za předpokladu, že genetickou podstatou je od otce zděděná mutace v imprintingovém centru nebo jde o paternálně zděděnou chromozomovou přestavbu. Pakliže je příčinou mUPD, ke které došlo v důsledku Robertsonské translokace (15,15) u matky, je riziko pro další potomstvo téměř 100 % (Cassidy et al. 2012). Narozdíl od AS nebyla u PWS nalezena žádná bodová mutace, která by způsobovala všechny hlavní znaky PWS. Jsou však již známy geny, které jsou zodpovědné za některé z příznaků. V následujících podkapitolách budou tyto geny popsány blíže.

5.2.1. *MKRN3, MAGEL2 a NDN*

O genu *MKRN3* se toho stále mnoho neví. Vznikají domněnky, že by jeho exprese mohla souviset se zahájením puberty (Abreu et al. 2015). *MAGEL2* je u myši exprimován v rozvíjejícím se pohybovém aparátu a jeho ztráta způsobuje u myši atrofii svalů. Tudíž se předpokládá, že je příčinnou novorozenecké hypotonie a pohybových abnormalit u PWS syndromu (Kamaludin et al. 2016). Chybějící exprese *MAGEL2* může rovněž vyvolat sníženou senzitivitu k leptinu a vést tak ke zvýšení chuti k jídlu a následné obezitě (Pravdivyi et al. 2015). Sklony k obezitě by také mohl způsobovat gen *NDN*, který inhibuje adipogenezi (Bush and Wevrick 2012).

5.2.2. *SNURF-SNRPN*

Tento bicistronický gen kóduje dva proteiny (SNURF a SmN). Jejich promotor je spolu s prvním exonem součástí imprintingového centra (Gray et al. 1999). Exprese *SNURF-SNRPN* reguluje expresi genů pro snoRNA a ty se pak dále účastní alternativního sestřihu pre-mRNA (Zhang et al. 2014). Maternální forma *SNRPN* je u 99 % případů PWS metylována. Toho je také využíváno v diagnostice PWS. Přesto není ještě funkce těchto genů příliš prozkoumána (Cassidy et al. 2012).

5.2.3. *SNORD116, SNORD115*

Většina snoRNA je zakódována v jedné kopii. Výjimkou jsou *SNORD116* (*HBII-85*) a *SNORD115* (*HBII-52*), které jsou přítomné ve více kopiích (Qi et al. 2016). Jejich hlavní funkcí je regulace exprese ostatních genů. *SNORD115* reguluje alternativní sestřih pre-mRNA pro 2C receptor pro serotonin (Falaleeva et al. 2015). Pro *SNORD 116* nebyl zatím potvrzen žádný cílový protein, ale nejspíše má vliv na expresi neuropeptidů, což může souviset s hyperfágií (Qi et al. 2016). Byla nalezena delece (118 kb) zahrnující pouze *SNORD116*, *SNORD109A* a *IPW*. Žena s touto delecí vykazovala typický fenotyp PWS (neonatální hypotonie, obezita, opožděný vývoj). Geny *SNORD109A* a *IPW* zatím nebyli dány do

souvislosti s PWS. Proto se usuzovalo, že hlavní roli v projevech PWS má právě *SNORD116*, zatímco *SNORD115* nehraje ve fenotypu PWS roli (Bieth et al. 2015). Ukazuje se však, že *SNORD115* reguluje vliv *SNORD116* na genovou expresi. *SNORD116* ovlivňuje expresi přes 200 genů. *SNORD116* a *SNORD115* by mohly být využity při genové terapii PWS (Falaleeva et al. 2015).

5.2.4. *CYFIP1, NIPA2, NIPA1*

Expres *CYFIP1* a *NIPA2* v lymfoblastech a mozkové tkáni nenaznačuje, že by zásadně přispívali k patogenezi PWS, ale mohou přispět k výraznějšímu fenotypu PWS a AS u pacientů s delecí typu I oproti těm s delecí typu II (Jiang et al. 2008). Mutace genu *NIPA1* může být příčinou, hereditární spastické paraparézy (Rainier et al. 2003).

5.2.5. *GABRB3, GABRA5, GABRG3*

GABRB3, GABRA5, GABRG3 jsou geny pro podjednotky GABA_A receptoru. Abnormality v tomto receptoru v mozku by se mohly podílet na neurobehaviorálních projevech PWS (Lucignani et al. 2004).

5.2.6. Další geny potenciálně asociované s PWS

Rozsáhlejší delece zahrnují i mnoho dalších genů. Tyto geny nejsou imprintovány, ale jejich snížená exprese může ovlivňovat expresi přilehlých genů a projevit se ve fenotypu. Jedním z genů, který je často deletován při rozsáhlejších delecích je gen *CHRNA7* pro podjednotku nikotin-acetylcholinového receptoru, který zprostředkovává přenos signálů v mozku a jehož porucha se může podílet na vzniku schizofrenie a epilepsie (Butler et al. 2010).

5.3. Genetická podstata AS

Většina příznaků AS je způsobena imprintingem genu *UBE3A* (*E6-AP*) na paternálním chromozomu v buňkách mozku. Tento gen kóduje ubikvitin-protein ligázu E3A, která je součástí degradačního systému proteinů a hraje kritickou roli ve vývoji a funkci nervového systému. Převažuje hypotéza, že změny v množství ubikvitin-protein E3A ligázy mohou vést ke kumulaci proteinových substrátů, což zvyšuje specifický fenotyp AS (Sell and Margolis 2015).

Gen *UBE3A* byl původně studován na vzorcích fibroblastů a leukocytů, u kterých není rozdíl mezi maternální a paternální expresí tolik patrný. To vedlo k mylnému závěru, že je míra exprese tohoto genu na obou chromozomech stejná, tudíž byl tento gen jako příčina syndromu vyloučen (Nakao et al. 1994). Až na základě bodových mutací *UBE3A* u několika pacientů s fenotypem AS, vznikl předpoklad, že je mutace *UBE3A* jeho hlavní podstatou (Matsuura et al. 1997). Bylo potvrzeno, že v mozkové tkáni je tento gen exprimován pouze z maternálního chromozomu (Albrecht et al. 1997). V ostatních tkáních je gen exprimován z obou chromozomů, i když se míra exprese může v jednotlivých tkáních lišit (Herzing et al. 2002).

AS vzniká na základě čtyř mechanismů: delece, paternální uniparentální disomie (UPD), defekty imprintingu a mutace *UBE3A*. Ztráta *UBE3A* je přibližně u 74 % pacientů způsobena delecí (Kalsner and Chamberlain 2015). U těchto pacientů byl potvrzen častější výskyt mikrocefálie a hypopigmentace (Burger et al. 1996). Dále se u AS způsobené delecí častěji objevují epileptické záchvaty a tyto záchvaty mají dřívější nástup. Smíchem indukovaná ztráta svalového tonu se vyskytuje pouze u pacientů s delecí (Granild Bie Mertz et al. 2016).

Jen 8 % případů tvoří pUPD (Kalsner and Chamberlain 2015). Takto nízký výskyt pUPD v porovnání s mUPD u PWS je dán tím, že paternální nondisjunkce je méně častá než maternální (Robinson et al. 1993). U pacientů s pUPD se kolem druhého roku objevují sklony k přejídání. Byla u nich naměřena vyšší porodní váha než u pacientů s delecí nebo mutací v *UBE3A*. To je odlišuje od pacientů s PWS, pro které je typická nízká porodní hmotnost (Mertz et al. 2014) Byl popsán případ, kdy se matce s PWS narodila dcera s pUPD chromozomu 15. V dětství byly u této dívky zaznamenány převážně morfologické znaky AS, později se u ní projevilo chování typické pro PWS, především hyperfágie. Pokud by bylo takovýchto případů popsáno více, mohlo by to přinést nové poznatky o genomickém imprintingu (Ostergaard 2015).

U 2–4 % pacientů postižených AS byly prokázány mutace imprintingového centra, které se nachází v kritickém úseku. Většina těchto případů je způsobena epimutací, tedy mutací způsobenou epigenetickou modifikací (Buiting et al. 2003). Mutace přímo v genu *UBE3A* byla potvrzena u 10 % pacientů (Camprubi et al. 2007). Kromě toho, že chybná exprese genu *UBE3A* má na svědomí většinu fenotypických projevů AS, je také potencionálním genem pro vznik autismu (Guffanti et al. 2011).

Ukazuje se, že AS může být způsoben i delecemi mimo region *UBE3A*. Konkrétně delecemi klastru genů *SNURF-SNRPN*. Pouze maternální exprese genu *UBE3A* není dána metylací, ale je výsledkem exprese „anti-sense“ transkriptu genu *UBE3A* (*UBE3Aas*). Tento gen *UBE3Aas* se nachází na paternálním chromozomu a mohl by jím být právě gen *SNURF-SNRPN* (Runte et al. 2004). V dnešní době jsou zaváděny nové metody léčby založené na obnovení exprese imprintovaných genů. Bylo například zjištěno, že inhibitory topoizomeráz jsou schopné obnovit expresi paternální alely *UBE3A* (Huang et al. 2012).

Dále se může na AS fenotypu podílet delece maternálně exprimovaného genu *ATP10A*. Tento gen kóduje ATPázu (aminophospholipid-transporting ATPase) (Meguro et al. 2001). Světlá plet' a blonděné vlasy pacientů s AS byly dány do spojitosti se ztrátou genu (*OCA2*) pro P protein, který má na starosti transport tyrosinu, jehož nedostatek způsobuje nejčastější formu albinismu (*OCA2*) (Saitoh et al. 2000).

Riziko výskytu AS u dalších potomků je nízké v případě, že podstatou jeho vzniku jsou *de novo* vzniklé delece, UPD způsobené nondisjunkcí paternálních chromozomů při mitóze nebo meióze nebo epimutace IC. Pokud se však jedná o zděděné mutace imprintingového centra, *UBE3A* mutace nebo translokace, může být risk pro další potomky až 50 % (Kalsner and Chamberlain 2015).

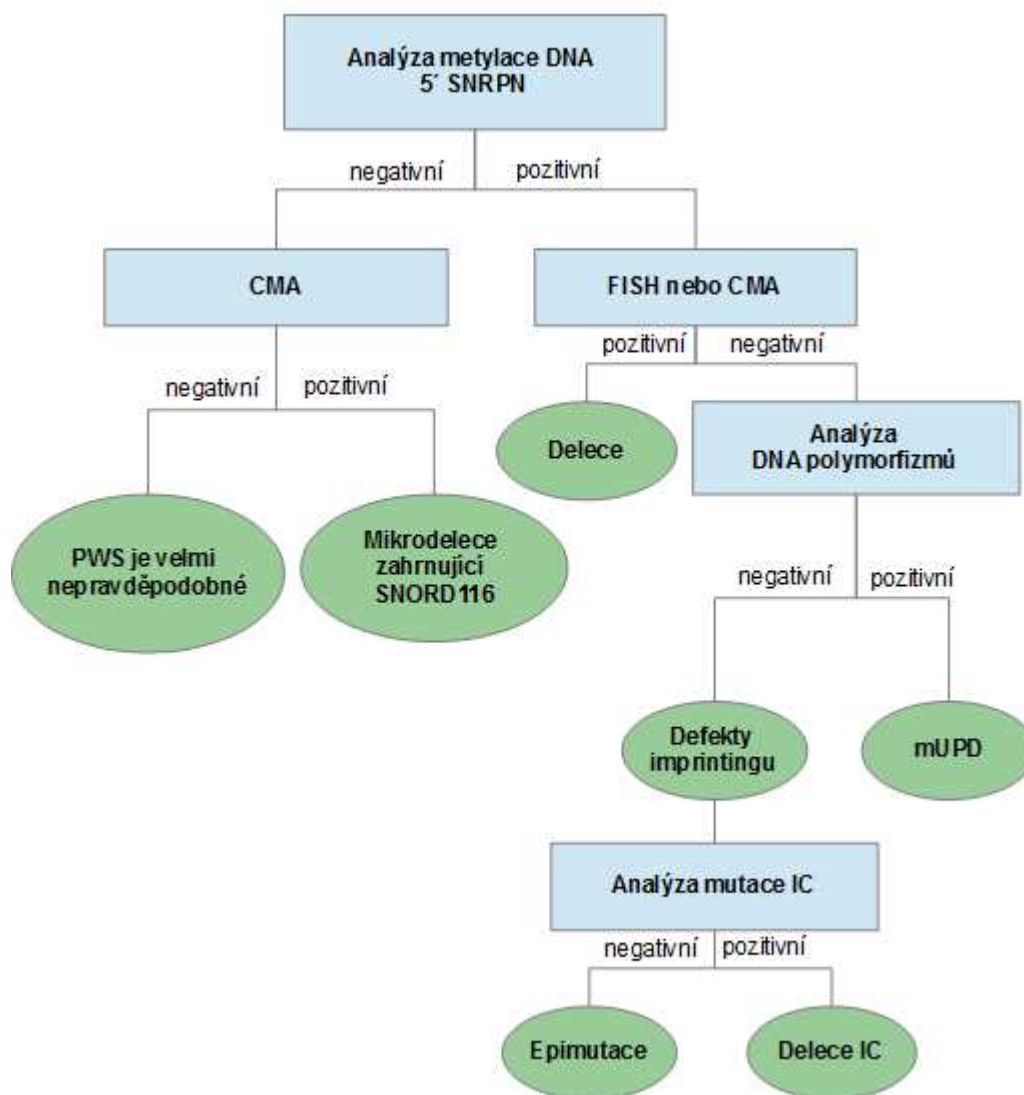
6. Diagnostika

Včasná diagnóza PWS nebo AS umožňuje brzké zahájení léčby a zlepšuje tím prognózu pacientů. V některých případech může být syndrom diagnostikován již v prenatálním stádiu. Prenatální testování je doporučeno ženám, v jejichž rodině se už některý ze syndromů v minulosti objevil (Chang et al. 2014). V ostatních případech bývá odhalení chromozomové odchylky během prenatální diagnostiky spíše náhodné. Klinickou diagnostiku na základě fenotypu mohou komplikovat odlišné fenotypové projevy jednotlivých pacientů (Cassidy et al. 2012; Dagli et al. 2012). Také může dojít k záměně s PWS-like a AS-like syndromy, které se vyznačují velice podobným fenotypem jako PWS nebo AS, ale jejich genetická podstata je odlišná (Dello Russo et al. 2016; Luk 2016). Proto se dnes k odhalení syndromů používají převážně metody molekulární genetiky a molekulárně-cytogenetické metody. Kromě potvrzení daného syndromu navíc podávají informaci o jeho přesné příčině a poskytují tak důležitou informaci pro rodinu. Cytogenetické metody se vzhledem k malému rozsahu delecí spíše nepoužívají.

6.1. Diagnostika Prader-Williho syndromu

Genetické testování je doporučeno při zjištění neobvyklého fenotypu. Toto doporučení vzniká na základě kritérií, která byla stanovena roku 1993. Tato kritéria jsou rozdělena do dvou kategorií. První je pro děti 0-36 měsíců a druhá je pro děti starší než 3 roky (Holm et al. 1993). Nejčastěji používanou metodou pro odhalení PWS je analýza metylace DNA oblasti *SNRPN*, která může být provedena pomocí MS-PCR. Jde o velice přesnou metodu (>99 % přesnost), neodhalí však konkrétní mechanismy vzniku. Proto je zapotřebí provést vyšetření dalšími metodami pro jejich zjištění (Cassidy and Driscoll 2009). Metodou FISH lze rozpoznat pouze rozsáhlé delece. Mikrodelece je možné detekovat metodou CMA. Dále se dají delece odhalit pomocí aCGH. Tato metoda vychází z principu FISH a umožňuje analyzovat amplifikace nebo delece několika tisíc genů najednou a to s vysokou rozlišovací schopností. Tato metoda je však finančně značně nákladná (Butler et al. 2008). Pro zjištění mUPD se zavádí metoda analýzy polymorfismů. K analýze polymorfismů se užívá SNP-array, která podává informaci o ztrátě heterozygosity genů (Halder et al. 2016). Pro zpřesnění diagnózy se v praxi většinou užívá kombinace více metod. Používají se také metody odvozené od PCR, především qPCR a MLPA. Pomocí qPCR lze sledovat expresi genů v reálném čase (Weksberg et al. 2005). MLPA umožňuje detekovat až 40 různých sekvencí DNA použitím jen jednoho páru primerů. Zároveň odhalí i jednonukleotidové aberace, navíc

je levnější a méně náročná než array CGH (Schouten et al. 2002). Schéma běžného postupu při diagnostice PWS je uvedeno na (Obr.6).



Obr. 6 Schéma běžného postupu při diagnostice PWS. Zpracováno podle (Kalsner and Chamberlain 2015)

6.2. Diagnostika Angelmanova syndromu

Stejně jako u PWS je genetické testování doporučeno pacientům na základě jejich fenotypu. Kritéria klinické diagnostiky pro AS byla stanovena v roce 1995 (Williams et al. 1995). K detekci AS se používá metylace DNA oblasti *SNRPN* nebo IC. Jelikož lidé s AS mají jen nemetylovanou alelu *SNRPN*, není tato metoda tak přesná jako u PWS, její přesnost pohybuje v rozmezí 75-85 %. Pokud je potvrzena nemetylovaná alela *SNRPN*, je potřeba odhalit molekulární podstatu vzniku AS. Nejprve jsou otestovány delece pomocí FISH nebo CMA. Pokud není zjištěna delece, pokračuje se analýzou polymorfismů DNA, která umožňuje prokázat přítomnost UPD. V případě, že byla prokázána metylace *SNRPN*, ale nebyla prokázána přítomnost polymorfismů, bývají příčinou AS defekty IC (delece, epimutace) (Kalsner and Chamberlain 2015). Velmi přesnou metodou pro odhalení AS je analýza sekvence *UBE3A*. Přistupuje se k ní v případech, když je negativní metylační test. S výhodou je také užívána při prenatální diagnostice, kvůli relativní hypometylaci embrya (Malzac et al. 1998). V některých případech je i přesto při prenatální diagnostice analýza metylace DNA využívána (Chang et al. 2014).

7. Závěr

V letech 1956 a 1965 byli poprvé popsáni pacienti s Prader-Williho syndromem (PWS) a Angelmanovým syndromem (AS). Tehdy se tyto syndromy určovaly jen na základě fenotypu. Dnes jsou již známy molekulární mechanismy vzniku syndromů a genetické testování pro jejich diagnosu je velice přesné. V současné době je výzkum zaměřen především na konkrétní geny a na vliv jejich nedostatečné exprese na fenotyp. Studium imprintovaných genů může pomoci k určení genetické podstaty nejen těchto dvou syndromů, ale také k určení genů zodpovědných za jiná onemocnění, jejichž projevy jsou součástí syndromů. Jde například o obezitu, autismus, obsedantně kompulsivní poruchu nebo epilepsii.

Fenotyp PWS je způsoben chybějící nebo nedostatečnou expresí několika imprintovaných genů na paternálním chromozomu. Na fenotypu se mohou částečně podílet i neimprintované geny oblasti 15q11-q13. Jedním z hlavních projevů PWS je hyperfágie vedoucí k obezitě. Tento projev nejspíše souvisí s chybějící expresí genů *NDN* a *MAGEL2*. Klíčovou roli v projevech PWS hrají s velkou pravděpodobností geny *SNURF-SNRPN* a *SNORD116*. Jejich přesný projev ve fenotypu nebyl dosud popsán. Ukazuje se, že důležitou roli hraje také *SNORD115*, který reguluje vliv *SNORD116* na genovou expresi.

Fenotyp AS je z velké většiny způsoben nedostatečnou expresí genu *UBE3A* v buňkách mozku. Dalším potenciálním genem podílejícím se na fenotypu AS je *ATP10A*. Světlá pleť a blondaté vlasy pacientů s AS byly dány do spojitosti se ztrátou genu *OCA2*. Předpokládá se, že AS může být způsoben i delecemi mimo region *UBE3A*. Konkrétně delecemi klastru genů *SNURF-SNRPN*.

Závěrem je možno říci, že v blízké budoucnosti můžeme očekávat velký pokrok ve stále hlubším pochopení vztahů mezi defekty v genech a odpovídajícími fenotypy. Tato poznání mohou být nápomocná jak v oblasti diagnostiky, tak v nových přístupech léčby založených na obnovení exprese imprintovaných genů.

8. Seznam použité literatury

Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC (2015) A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *Journal of molecular endocrinology* 54:131-139

Albrecht U, Sutcliffe JS, Cattanaach BM, Beechey CV, Armstrong D, Eichele G, Beaudet AL (1997) Imprinted expression of the murine Angelman syndrome gene, Ube3a, in hippocampal and Purkinje neurons. *Nature genetics* 17:75-78

Angelman H (1965) 'Puppet' Children a report on three cases. *Developmental medicine and child neurology* 7:681-688

Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME (2015) Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of endocrinological investigation* 38:1249-1263

Barlow DP, Stoger R, Herrmann BG, Saito K, Schweifer N (1991) The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus. *Nature* 349:84-87

Bestor TH (1992) Activation of mammalian DNA methyltransferase by cleavage of a Zn binding regulatory domain. *The EMBO journal* 11:2611-2617

Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F, Molinas C, Cailley D, Rooryck C, Arveiler B, Cavaillé J, Salles JP, Tauber M (2015) Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *European journal of human genetics* 23:252-255

Bittel DC, Kibiryeva N, Butler MG (2006) Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 118:18

Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Butler MG (2003) Microarray analysis of gene/transcript expression in Prader-Willi syndrome: deletion versus UPD. *Journal of medical genetics* 40:568-574

Bohm B, Ritzen EM, Lindgren AC (2015) Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 104:59-67

Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M (2016) Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *European journal of pediatrics* 175:9-18

Bortolin-Cavaille ML, Cavaille J (2012) The SNORD115 (H/MBII-52) and SNORD116 (H/MBII-85) gene clusters at the imprinted Prader-Willi locus generate canonical box C/D snoRNAs. *Nucleic acids research* 40:6800-6807

Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM (2003) A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 112:101-107

Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B (2003) Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *American journal of human genetics* 72:571-577

Buiting K, Nazlican H, Galetzka D, Wawrzik M, Gross S, Horsthemke B (2007) C15orf2 and a novel noncoding transcript from the Prader-Willi/Angelman syndrome region show monoallelic expression in fetal brain. *Genomics* 89:588-595

Burger J, Kunze J, Sperling K, Reis A (1996) Phenotypic differences in Angelman syndrome patients: imprinting mutations show less frequently microcephaly and hypopigmentation than deletions. *American journal of medical genetics* 66:221-226

Burgers WA, Fuks F, Kouzarides T (2002) DNA methyltransferases get connected to chromatin. *Trends in genetics* 18:275-277

Bush JR, Wevrick R (2012) Loss of the Prader-Willi obesity syndrome protein necdin promotes adipogenesis. *Gene* 497:45-51

Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Cooley LD, Yu S (2010) An interstitial 15q11-q14 deletion: expanded Prader-Willi syndrome phenotype. *American journal of medical genetics* 152A:404-408

Butler MG, Fischer W, Kibiryeva N, Bittel DC (2008) Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics* 146A:854-860

Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, Donnelly JE (2013) Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth hormone & IGF research* 23:81-87

Camprubi C, Coll MD, Villatoro S, Gabau E, Kamli A, Martinez MJ, Poyatos D, Guitart M (2007) Imprinting center analysis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients with typical and atypical phenotypes. *European journal of medical genetics* 50:11-20

Cassidy SB, Driscoll DJ (2009) Prader-Willi syndrome. *European journal of human genetics* 17:3-13

Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, Schwartz S (1997) Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *American journal of medical genetics* 68:433-440

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ (2012) Prader-Willi syndrome. *Genetics in medicine* 14:10-26

Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B (2011) Prader-Willi syndrome: a primer for clinicians. *International journal of pediatric endocrinology* 1:12

Colnaghi R, Carpenter G, Volker M, O'Driscoll M (2011) The consequences of structural genomic alterations in humans: genomic disorders, genomic instability and cancer. *Seminars in cell & developmental biology* 22:875-885

Dagli A, Buiting K, Williams CA (2012) Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Molecular syndromology* 2:100-112

de Souza MA, McAllister C, Suttie M, Perrotta C, Mattina T, Faravelli F, Forzano F, Holland A, Hammond P (2013) Growth hormone, gender and face shape in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics* 161A:2453-2463

Dello Russo P, Demori E, Sechi A, Passon N, Romagno D, Gnan C, Zoratti R, Damante G (2016) Microdeletion 15q26.2qter and microduplication 18q23 in a patient with Prader-Willi-like syndrome: clinical findings. *Cytogenetic and Genome Research* 148:14-18

Falaleeva M, Surface J, Shen M, de la Grange P, Stamm S (2015) SNORD116 and SNORD115 change expression of multiple genes and modify each other's activity. *Gene* 572:266-273

Fiumara A, Pittala A, Cocuzza M, Sorge G (2010) Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Italian journal of pediatrics* 36:31

Geysenbergh B, De Catte L, Vogels A (2011) Can fetal ultrasound result in prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome? *Genetic Counseling* 22:207-216

Glatt K, Glatt H, Lalande M (1997) Structure and organization of GABRB3 and GABRA5. *Genomics* 41:63-69

Granild Bie Mertz L, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Ostergaard JR (2016) Epilepsy and cataplexy in Angelman syndrome. Genotype-phenotype correlations. *Research in developmental disabilities* 56:177-182

Gray TA, Saitoh S, Nicholls RD (1999) An imprinted, mammalian bicistronic transcript encodes two independent proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96:5616-5621

Guffanti G, Strik Lievers L, Bonati MT, Marchi M, Geronazzo L, Nardocci N, Estienne M, Larizza L, Macciardi F, Russo S (2011) Role of UBE3A and ATP10A genes in autism susceptibility region 15q11-q13 in an Italian population: a positive replication for UBE3A. *Psychiatry research* 185:33-38

Halder A, Jain M, Kalsi AK (2016) SNP Microarray in FISH negative clinically suspected 22q11.2 microdeletion syndrome. *Scientifica* 2016:e5826431

Harting I, Seitz A, Rating D, Sartor K, Zschocke J, Janssen B, Ebinger F, Wolf NI (2009) Abnormal myelination in Angelman syndrome. *European journal of paediatric neurology* 13:271-276

Herzing LB, Cook EH, Jr., Ledbetter DH (2002) Allele-specific expression analysis by RNA-FISH demonstrates preferential maternal expression of UBE3A and imprint maintenance within 15q11- q13 duplications. *Human molecular genetics* 11:1707-1718

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F (1993) Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91:398-402

Huang HS, Allen JA, Mabb AM, King IF, Miriyala J, Taylor-Blake B, Sciaky N, Dutton JW, Jr., Lee HM, Chen X, Jin J, Bridges AS, Zylka MJ, Roth BL, Philpot BD (2012) Topoisomerase inhibitors unsilence the dormant allele of Ube3a in neurons. *Nature* 481:185-189

Chang CW, Hsu HK, Kao CC, Huang JY, Kuo PL (2014) Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome for fetuses with suspicious deletion of chromosomal region 15q11-q13. *International journal of gynaecology and obstetrics* 125:18-21

Issa JP, Vertino PM, Boehm CD, Newsham IF, Baylin SB (1996) Switch from monoallelic to biallelic human IGF2 promoter methylation during aging and carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:11757-11762

Jacob KJ, Robinson WP, Lefebvre L (2013) Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: opposite developmental imbalances in imprinted regulators of placental function and embryonic growth. *Clinical genetics* 84:326-334

Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, Vijzelaar R, Biegel J, Shaikh T, Emanuel BS (2008) Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set. *Human mutation* 29:433-440

Jiang YH, Wauki K, Liu Q, Bressler J, Pan Y, Kashork CD, Shaffer LG, Beaudet AL (2008) Genomic analysis of the chromosome 15q11-q13 Prader-Willi syndrome region and characterization of transcripts for GOLGA8E and WHCD1L1 from the proximal breakpoint region. *BMC genomics* 9:e50

Jolleff N, Ryan MM (1993) Communication development in Angelman's syndrome. *Archives of disease in childhood* 69:148-150

Kalsner L, Chamberlain SJ (2015) Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatric clinics of North America* 62:587-606

Kamaludin AA, Smolarchuk C, Bischof JM, Eggert R, Greer JJ, Ren J, Lee JJ, Yokota T, Berry FB, Wevrick R (2016) Muscle dysfunction caused by loss of Magel2 in a mouse model of Prader-Willi and Schaaf-Yang syndromes. *Human molecular genetics* 2016: ddw225, Epub ahead of print

Kanber D, Giltay J, Wieczorek D, Zogel C, Hochstenbach R, Caliebe A, Kuechler A, Horsthemke B, Buiting K (2009) A paternal deletion of MKRN3, MAGEL2 and NDN does not result in Prader-Willi syndrome. *European journal of human genetics* 17:582-590

Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Tanaka Y, Obata K, Murakami N, Nagai T (2013) Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. *American journal of medical genetics* 161A:2167-2173

Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ, German JR, Beaudet AL, Sahoo T, Driscoll DJ (2012) Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *European journal of human genetics* 20:283-290

Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD (1981) Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *The New England journal of medicine* 304:325-329

Lewis A, Reik W (2006) How imprinting centres work. *Cytogenet Genome Res* 113:81-89

Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM (1998) Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta paediatrica* 87:28-31

Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC (2015) Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. *American journal of medical genetics* 167A:983-991

Lossie AC, Driscoll DJ (1999) Transmission of Angelman syndrome by an affected mother 1:262-266

Lucignani G, Panzacchi A, Bosio L, Moresco RM, Ravasi L, Coppa I, Chiumello G, Frey K, Koeppe R, Fazio F (2004) GABAA receptor abnormalities in Prader-Willi syndrome assessed with positron emission tomography and [¹¹C]flumazenil. *NeuroImage* 22:22-28

Luk HM (2016) Angelman-Like Syndrome: A genetic approach to diagnosis with illustrative cases. *Case reports in genetics* 2016:e9790169

Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S, LaFranchi S (1987) Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *American journal of medical genetics* 28:829-838

Malzac P, Webber H, Moncla A, Graham JM, Kukolich M, Williams C, Pagon RA, Ramsdell LA, Kishino T, Wagstaff J (1998) Mutation analysis of UBE3A in Angelman syndrome patients. *American journal of human genetics* 62:1353-1360

Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T (2015) Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clinical genetics* 89:614-619

Matsuura T, Sutcliffe JS, Fang P, Galjaard RJ, Jiang YH, Benton CS, Rommens JM, Beaudet AL (1997) De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nature genetics* 15:74-77

McGrath J, Solter D (1984) Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37:179-183

Meguro M, Kashiwagi A, Mitsuya K, Nakao M, Kondo I, Saitoh S, Oshimura M (2001) A novel maternally expressed gene, ATP10C, encodes a putative aminophospholipid translocase associated with Angelman syndrome. *Nature genetics* 28:19-20

Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Ostergaard JR (2014) Eating behavior, prenatal and postnatal growth in Angelman syndrome. *Research in developmental disabilities* 35:2681-2690

Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, Dykens E, Butler MG, Shuster JJ, Driscoll DJ (2011) Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics* 155A:1040-1049

Nakao M, Sutcliffe JS, Durtschi B, Mutirangura A, Ledbetter DH, Beaudet AL (1994) Imprinting analysis of three genes in the Prader-Willi/Angelman region: SNRPN, E6-associated protein, and PAR-2 (D15S225E). *Human molecular genetics* 3:309-315

Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M (1989) Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342:281-285

Ogata H, Ihara H, Murakami N, Gito M, Kido Y, Nagai T (2014) Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *American journal of medical genetics* 164A:2180-2186

Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E (1999) DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* 99:247-257

Ostergaard JR (2015) Phenotype of a child with Angelman syndrome born to a woman with Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics* 167A:2138-2144

Pauli RM, Meisner LF, Szmanda RJ (1983) 'Expanded' Prader-Willi syndrome in a boy with an unusual 15q chromosome deletion. *American journal of diseases of children* 137:1087-1089

Pelc K, Cheron G, Boyd SG, Dan B (2008) Are there distinctive sleep problems in Angelman syndrome? *Sleep medicine* 9:434-441

Pravdivyi I, Ballanyi K, Colmers WF, Wevrick R (2015) Progressive postnatal decline in leptin sensitivity of arcuate hypothalamic neurons in the *Magel2*-null mouse model of Prader-Willi syndrome. *Human molecular genetics* 24:4276-4283

Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S (2016) Prader-Willi syndrome, management of impulsivity, and hyperphagia in an adolescent. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 26:403-404

Qi Y, Purtell L, Fu M, Lee NJ, Aepler J, Zhang L, Loh K, Enriquez RF, Baldock PA, Zolotukhin S, Campbell LV, Herzog H (2016) *Snord116* is critical in the regulation of food intake and body weight. *Scientific reports* 6:e18614

Rainier S, Chai JH, Tokarz D, Nicholls RD, Fink JK (2003) *NIPA1* gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6). *American journal of human genetics* 73:967-971

Robinson WP, Bernasconi F, Mutirangura A, Ledbetter DH, Langlois S, Malcolm S, Morris MA, Schinzel AA (1993) Nondisjunction of chromosome 15: origin and recombination. *American journal of human genetics* 53:740-751

Roof E, Stone W, MacLean W, Feurer ID, Thompson T, Butler MG (2000) Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome: comparison of genetic subtypes. *Journal of intellectual disability research* 44:25-30

Runte M, Kroisel PM, Gillesen-Kaesbach G, Varon R, Horn D, Cohen MY, Wagstaff J, Horsthemke B, Buiting K (2004) *SNURF-SNRPN* and *UBE3A* transcript levels in patients with Angelman syndrome. *Human genetics* 114:553-561

Saitoh S, Oiso N, Wada T, Narazaki O, Fukai K (2000) Oculocutaneous albinism type 2 with a *P* gene missense mutation in a patient with Angelman syndrome. *Journal of medical genetics* 37:392-394

Salehi P, Hsu I, Azen CG, Mittelman SD, Geffner ME, Jeandron D (2016) Effects of exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *Pediatric obesity* doi:10.1111/ijpo.12131, Epub ahead of print

Sell GL, Margolis SS (2015) From *UBE3A* to Angelman syndrome: a substrate perspective. *Frontiers in neuroscience* 9:322

Shaaya EA, Grocott OR, Laing O, Thibert RL (2016) Seizure treatment in Angelman syndrome: A case series from the Angelman Syndrome Clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy & behavior* 60:138-141

Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC (2007) The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *American journal of medical genetics* 145C:335-345

Shaffer LG, Lupski JR (2000) Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annual review of genetics* 34:297-329

Sheth F, Liehr T, Shah K, Sheth J (2015) Prader-Willi syndrome - type 1 deletion, a consequence of an unbalanced translocation of chromosomes 13 and 15, easily to be mixed up with a Robertsonian translocation. *Molecular cytogenetics* 8:52

Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G (2002) Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Research* 30:e57

Schrander-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrander JJ, Fryns JP (2004) Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *American journal of medical genetics* 124A:333-338

Sinnema M, Boer H, Collin P, Maaskant MA, van Roozendaal KE, Schrander-Stumpel CT, Curfs LM (2011) Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Research in developmental disabilities* 32:1729-1735

Smith A, Egan J, Ridley G, Haan E, Montgomery P, Williams K, Elliott E (2003) Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Archives of disease in childhood* 88:263-264

Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmancik JF, Pollack MS, O'Brien WE, Beaudet AL (1988) Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *American journal of human genetics* 42:217-226

Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z (2004) Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *Journal of intellectual disability research* 48:47-52

Swaab DF (1997) Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatrica Supplement* 423:50-54

Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y (2012) Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep medicine* 13:1164-1170

Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, Roge B, Laurier V, Ehlinger V, Arnaud C, Molinas C, Thuilleaux D (2011) Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet journal of rare diseases* 6:47

Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH (2006) A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disability and rehabilitation* 28:299-305

Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP (2004) Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *European journal of medical genetics* 12:238-240

Weksberg R, Hughes S, Moldovan L, Bassett AS, Chow EW, Squire JA (2005) A method for accurate detection of genomic microdeletions using real-time quantitative PCR. *BMC genomics* 6:180

Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H (2004) Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *Journal of intellectual disability research* 48:188-200

Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H (2001) Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *Journal of medical genetics* 38:792-798

Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Knoll JH, Magenis RE, Schinzel A, Wagstaff J, Whidden EM (1995) Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *American journal of medical genetics* 56:237-238

Williams CA, Driscoll DJ, Dagli AI (2010) Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genetics in medicine* 12:385-395

Wu JC, Santi DV (1987) Kinetic and catalytic mechanism of HhaI methyltransferase. *Journal of Biological Chemistry* 262:4778-4786

Zhang XO, Yin QF, Wang HB, Zhang Y, Chen T, Zheng P, Lu X, Chen LL, Yang L (2014) Species-specific alternative splicing leads to unique expression of sno-lncRNAs. *BMC genomics* 15:287

Zhang Y, Tycko B (1992) Monoallelic expression of the human H19 gene. *Nature genetics* 1:40-44

Internetové zdroje

URL1: <http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species> [online, 29. 5. 2016]